

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Virus adalah parasit intraselular yang tidak mempunyai metabolisme independen dan dapat bereplikasi hanya dalam sel penjamu yang hidup (Neal M. J., 2005). Virus dapat menyebabkan berbagai macam penyakit pada manusia mulai dari penyakit ringan seperti flu hingga penyakit yang mematikan seperti *Acquired Immuno-Deficiency Syndrome (AIDS)*. Virus hepatitis B (HBV), virus hepatitis C (HCV), dan *human immunodeficiency virus (HIV)* termasuk 10 penyebab utama kematian penyakit menular di seluruh dunia. Di seluruh dunia, HBV menyumbang sekitar 370 juta infeksi kronis, HCV sekitar 130 juta, dan HIV sekitar 40 juta. Pada orang yang terinfeksi HIV, diperkirakan 2-4 juta memiliki co-infeksi HBV kronis dan 4-5 juta memiliki co-infeksi HCV (Miriam J, 2006).

Untuk pengendalian penyakit virus, maka dilakukan tindakan secara imunologik, kemoprofilaktik atau menggunakan interferon. Berbagai penyakit virus dapat dicegah dengan tindakan imunologik dan berbagai obat antivirus berhasil pula dibuat. Antivirus merupakan salah satu penggolongan obat yang secara spesifik digunakan untuk mengobati infeksi virus. Obat-obat antivirus digunakan untuk mencegah replikasi virus dengan menghambat salah satu dari tahap-tahap replikasi sehingga dapat menghambat virus untuk bereproduksi (Joyce L, 1996).

Terapi antivirus harus diberikan dengan tepat mengingat obat-obat antivirus mempunyai efek samping tertentu. Seperti ribavirin dapat menyebabkan anemia hemolitik (61%), efavirenz dapat menyebabkan hepatotoksisitas (8%), pusing (13%), kesulitan tidur (7%), dan nevirapin dapat menyebabkan hepatotoksisitas (16%) (Sulkowski, 2002). Wutzler, P. *et al* (2011) membuat laporan bahwa obat antiretroviral (ARV) golongan analog nukleosida dan sejenisnya dapat menyebabkan toksisitas kronis dan berpotensi karsinogenik. Aktivitas karsinogenik obat ini dilakukan pada tikus di laboratorium (penelitian *in vivo*). Mekanisme obat antivirus dapat menyebabkan kerusakan pada informasi genetik sebagian besar masih berupa hipotetis karena tidak izinkannya penelitian

eksperimental secara langsung pada manusia. Sehingga perlu dilakukan penelitian lain untuk mendukung hipotesis tersebut. Hal tersebut yang mendasari dilakukannya penelitian ini.

Uji toksisitas merupakan suatu uji untuk mendeteksi efek toksik suatu zat pada sistem biologi dan untuk memperoleh data dosis-respon yang khas dari sediaan uji. Data yang diperoleh dapat digunakan untuk menentukan dosis penggunaan yang aman pada manusia (BPOM, 2014). Uji toksisitas terdiri dari 3 jenis yaitu penelitian yang melibatkan hewan laboratorium (*in vivo*), penelitian yang melibatkan sel atau jaringan (*in vitro*), dan penelitian yang melibatkan komputer (*in silico*). Ketiga metode tersebut memiliki kekurangan dan kelebihan masing-masing, namun ketiganya bisa saling mendukung. Pada uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik secara *in vitro* menggunakan metode Cell Transformation Assays (CTA) dan Gap Junction Intercellular Communication (GJIC) (Eisenbrand, 2002). Sedangkan uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik secara *in vivo* menggunakan metode long-term rodent carcinogenicity bioassay yang biasanya berlangsung selama dua tahun (Fielden dan Kolaja, 2008).

Pada uji toksisitas karsinogenik dan mutagenik secara *in silico* menggunakan pemodelan komputasi yang erat kaitannya dengan eksperimen secara *in vitro* dan *in vivo*. Tujuan dari uji toksisitas secara *in silico* diantaranya sebagai uji pendahuluan sebelum dilanjutkan ke uji secara *in vitro* dan *in vivo* sehingga dapat memperkecil kegagalan *in vivo* dan atau *in vitro*, untuk *screening* senyawa uji yang banyak (menyeleksi obat yang dapat dilakukan *in vivo* dan atau *in vitro*), untuk memprediksi toksisitas suatu senyawa, dan apabila senyawa uji yang akan diteliti tidak memungkinkan dilakukan secara langsung uji dengan menggunakan metode *in vitro* dan *in vivo* (Ekins *et al.*, 2007).

Pada penelitian ini tidak memungkinkan menggunakan penelitian secara *in vitro* dan *in vivo* karena menggunakan jumlah obat yang cukup banyak sehingga membutuhkan waktu yang cukup lama, biaya yang relatif mahal, serta penggunaan hewan uji yang cukup banyak, dengan adanya permasalahan diatas maka pada penelitian ini dipilih metode *in silico* untuk memprediksi toksisitas dari obat golongan antivirus dengan tujuan melakukan *screening* obat golongan antivirus yang bersifat karsinogenik dan mutagenik. Hal ini dilakukan karena

keduanya merupakan sifat toksikologi yang menjadi perhatian sebagian peneliti untuk berlomba-lomba menemukan obat yang tidak memiliki sifat karsinogenik dan mutagenik. Penelitian ini menggunakan perangkat lunak *Toxtree* v.2.6.13 untuk mengetahui struktur gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antivirus *Toxtree* dikembangkan oleh Ideconsult Ltd (Sofia, Bulgaria) di bawah persyaratan kontrak JRC. Perangkat lunak ini tersedia secara gratis sebagai layanan untuk para peneliti ilmiah dan siapa pun yang berkepentingan dengan penerapan metode estimasi berbasis komputer dalam penilaian racun kimia (Commission, 2016). Untuk mengakses perangkat lunak *Toxtree* membutuhkan data SMILES (*The Simplified Molecular Input Line Entry System*).

Setelah mengetahui struktur gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik dari senyawa antivirus, dilanjutkan dengan pengujian *docking* dengan menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker* (MVD). Hal tersebut digunakan untuk memprediksi jenis ikatan, gugus farmakofor, dan asam amino yang berikatan dengan reseptor. Proses *docking* menggunakan MVD membutuhkan struktur obat yang telah disimpan dengan format penyimpanan SYBYL MOL2 (SYBYL2) pada aplikasi *ChemDraw* 3D serta membutuhkan kode reseptor dalam bentuk ID PDB yang sesuai dengan senyawa antivirus diperoleh dari Bank Data Protein (PDB).

Luaran yang diharapkan yaitu dapat memberikan rekomendasi bagi peneliti selanjutnya untuk dilakukan modifikasi gugus fungsi yang bersifat karsinogenik dan mutagenik agar dapat meminimalisasi efek samping dari obat antivirus itu sendiri.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang penelitian diatas, maka dapat dirumuskan masalah penelitian sebagai berikut :

1. Apa saja obat antivirus yang bersifat karsinogenik dan mutagenik berdasarkan perangkat lunak *Toxtree*?
2. Apa saja gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antivirus dengan menggunakan perangkat lunak *Toxtree*?

3. Bagaimana interaksi obat antivirus yang karsinogenik dan mutagenik terhadap reseptornya menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui obat antivirus yang bersifat karsinogenik dan mutagenik berdasarkan perangkat lunak *Toxtree*.
2. Mengetahui gugus fungsi yang menyebabkan sifat karsinogenik dan mutagenik obat golongan antivirus dengan menggunakan perangkat lunak *Toxtree*.
3. Mengetahui jenis ikatan, gugus farmakofor, dan asam amino pada reseptor senyawa antivirus dengan menggunakan perangkat lunak *Molegro Virtual Docker*.

1.4 Manfaat Penelitian

1. Bagi Instansi Pendidikan:

Dapat mengembangkan pengujian toksisitas senyawa antivirus secara *in silico* yang tidak hanya meneliti tentang sifat karsinogenik dan mutagenik saja, melainkan toksistas lainnya seperti neurotoksisitas dan teratogenik sebelum dilakukan uji secara *in vitro* dan *in vivo*.

2. Bagi Peneliti:

Masukan bagi peneliti dalam mengembangkan senyawa antivirus di masa mendatang untuk mengganti struktur gugus fungsi yang bertanggung jawab terhadap sifat karsinogen dan mutagen. Dengan demikian dapat meminimalisasi efek samping dari senyawa antivirus itu sendiri.

3. Bagi Tenaga Kesehatan:

Tenaga kesehatan dapat mengetahui data toksisitas senyawa golongan antivirus terutama yang bersifat karsinogenik dan mutagenik, agar dalam penggunaannya dapat dilakukan *monitoring* secara berkala.